ACÉTYLCYSTÉINE INJECTION 200 MG/ML (20%)

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE: MUCOLYTIQUE/ ANTIDOTE DANS L'INTOXICATION À L'ACÉTAMINOPHÈNE

PHARMACOLOGIE: La viscosité de sécrétions des voies respiratoires dépend principalement de leur teneur en mucoprotéines et, d'une façon moindre, de leur concentration en acide désoxybonucléique (ADN). La proportion de ADN augmente en présence de substance purulentes à cause des débris cellulaires. L'action mucolytique de l'acétylcystéine est associée au groupe sulphydryl de la molécule. Ce groupe « pénètre » des liens disulphides dans le mucus abaissent ainsi la viscosité. L'activité mucolytique de l'acétylcystéine n'est pas modifiée en présence de ADN et elle augmente avec la hausse du pH, une mucolyse d'ordre significatif se produisant entre pH 7 et 9.

Le surdosage d'acétaminophène cause des lésions du foie par suite de la formation d'un métabolite alcoylant hautement réactif qui se lie de façon irréversible aux molécules protéiniques à l'intérieur de l'hépatocyte. Les doses thérapeutiques d'acétaminophènes sont excrétées principalement sous forme de glocurono et de sulfoconjugués et seulement environ 8% de l'acétaminophène ingéré est transformé en métabolite toxique. Le glutathion réduit dans le foie détruit rapidement l'activité de ce métabolite qui est excrété par les reins sous forme de cystéine non toxique et de dérivés mercapturiques. Cependant, suite à un surdosage d'acétaminophène (dose de 150 mg/kg ou davantage), les voies de synthèse des glucurono- et des sulfoconjugués sont saturés et une fraction plus importante de la substance mère est métabolisée pour former le métabolite alcoylant. Les réserves hépatiques de glutathion réduites sont épuisées et l'excédent de métabolite cause de la nécrose hépatique. L'acétylcystéine protège probablement le foie en maintenant ou en restaurant les taux de glutation ou en agissant comme substrat de rechange dans la conjugation avec le métabolite réactif.

INDICATIONS: Agent mucolytique: acétylcystéine est indiqué en thérapeutique adjuvante en présence de sécrétions visqueuses et épaisses chez les sujets porteurs d'affection bronchopulmonaire chronique telle qu'emphysème, bronchite chronique, abcès pulmonaires, tuberculose, bronchiectasie et amylose pulmonaire primaire; maladies bronchopulmonaires aigues telles que pneumonie, bronchite et trachéobronchite; complications pulmonaires de la fibrose kystique, soin des trachéotomies, complications pulomnaires de la chirurgie; au cours d'une anasthésie; affectation thoraciques, post-traumatiques et affaisement du poumon; examens bronchiques, diagnostiques tels que bronchogramme, bronchospiromètre et cathétérisme bronchiale.

Au laboratoire d'anatomie-pathologie: acétylcystéine est utilisé pour favoriser la digestion des sécrétions pour examens diagnostiques de M. Tuberculosis ou de cellules cancéreuses.

Antidote dans un cas de surdosage à l'acétaminophène: acétylcystéine est indiqué comme une antidote pour prévenir, ou amoindrir la lésion hépatique susceptibles de se produire suite à une ingestion d'une quantité d'acétaminophènes qui pourrait s'avérer hépatotoxique.

CONTRE-INDICATIONS: acétylcystéine est contre-indiqué chez les sujets qui y sont sensibles ou qui y sont devenus sensibles. Il n'existe pas de contre-indications à l'administration orale d'acétylcystéine dans le traitement de l'intoxication par l'acétaminophène.

MISE EN GARDE: Suite à l'administration d'acétylcystéine selon le mode d'emploi donné, une augmentation de volume des sécrétions bronchiques liquéfiées peut se produire. Lorsque la toux est inefficace, on doit assurer la béance des voies aériennes par succion mécanique au besoin. En présence de bloquage méchanique important dû à un corps étranger ou à une accumulation locale, on doit assurer l'ouverture des voies aériennes par aspiration endotrachéale avec ou sans bronchoscopie. Les asthmatiques traités par acétylcystéine doivent être surveillés de prêt. Discontinuer immédiatement l'administration de l'acétylcystéine si le bronchospasme progresse.

On a rarement observé de l'urticaire généralisé chez les sujets traités par l'acétylcystéine orale pour surdosage d'acétaminophène. Si ces symptômes allergiques ou d'autres de même nature se manifestent, interrompre le traitement à moins qu'il ne soit considéré absolument essentiel et que les symptômes d'allergie ne puissent être enrayés. Bien qu'il n'existe pas de preuves que l'acétylcystéine n'ait jamais eu une influence néfaste sur l'insuffisance hépatique, ce fait demeure théoriquement possible. En conséquence, en présence d'insuffisance hépatique associée au surdosage d'acétaminophène, on doit considérer l'étendue de la lésion hépatique et le risque possible de l'administration de acétylcystéine.

PRÉCAUTIONS: Une odeur désagréable peut se dégager suite à l'administration de acétylcystéine. La nébulisation par masque facial peut laisser la figure légèrement poisseuse; le cas échéant, laver à l'eau claire. Dans certaines circonstances, l'acétylcystéine peut prendre une coloration violette dans le flacon débouché. Elle est due à une réaction chimique qui ne diminue pas sensiblement l'activité mucolytique ou la sécurité du médicament. Suite à une nébulisation prolongée, la concentration de l'acétylcystéine dans le diluant peut être excessive. Le cas échéant, le processus de la nébulisation peut être gêné et entraînant l'inefficacité de la délivrance du médicament. Diluer alors la solution avec de l'eau stérile pour injection USP.

Des vomissements sévères et persistants sont parfois le symptôme d'un surdosage aigu à l'acétaminophène. L'administration d'acétylcystéine peut aggraver les vomissements. Aussi, dans le cas, il existe un risque d'hémorragie gastrique (par exemple, en présence de varices eusophagiennes, d'ulcère gastro-duodénale) on doit peser le risque d'hémorragie gastro-intestinale par rapport à celui de toxicité hépatique avant d'administrer l'acétylcystéine. Pour atténuer le risque d'aggravation des vomissements, diluer l'acétylcystéine dans une boisson au cola.

L'acétylcystéine doit être utilisée avec prudence dans le cas d'asthme ou d'histoire de bronchospasmes.

L'acétylcystéine pourrait causer une fausse réaction positive avec les réactifs des tests de bandelettes réactivent pour les cétones urinaires.

L'acétylcystéine est incompatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel. On peut utiliser du silicone de caoutchouc et du plastique.

EFFETS SECONDAIRES: Les effets indésirables les plus fréquents sont la stomatite, les nausées et la rhinorrhée. L'hypersensibilité et l'hypersensibilisation à l'acétylcystéine n'ont été que rarement rapportées. Les asthmatiques et autres sujets sensibles peuvent manifester à des degrés divers, un bronchospasme associé à l'administration d'acétylcystéine en nébuliseur. Dans la plupart des cas, le soulagement est obtenu par l'usage de bronchodilatateur en nébuliseur.

Des éruptions transitoires de l'asthme et des réactions anaphylactoïdes ont été reportées avec l'usage par I. V. Celles-là surviennent le plus fréquemment durant, ou à la fin, de la période de l'infusion dose élevé initiale et pourraient en effet être reliées au dosage. Si le patient est à risque élevé de toxicité de foie, la continuation de l'infusion de acétylcytéine à un taux réduit doit être considérée. Cependant, cela doit être donné seulement après une discussion avec un médecin qui a une expérience substantielle dans le traitement de l'empoisonnement à l'acétaminophène pour une considération entière des risques et des bénéfices possibles et avec un équipement de support appropriée disponible.

L'administration par voie orale de doses importantes nécessaires au traitement du surdosage d'acétaminophènes peut causer des nausées, des vomissements et autres effets gastro-inetinaux. Des éruptions accompagnées ou non d'une légère fièvre ont été rarement rapportées.

De l'hipokalémie et des modifications de l'ECG ont été observées chez les sujets empoisonnés à l'acétaminophène indépendamment du traitement administré. On recommande donc de surveiller les taux de potassiums sérique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION À TITRE D'AGENT MUCOLYTIQUE: La solution à 20% peut être étendue avec un soluté de chlorure de sodium normal stérile ou de l'eau distillée stérile.

Nébulisation – masque facial, sonde buccale, trachéotomie : par nébulisation dans un masque facial, une sonde ou une trachéotomie, administrer 1 à 10 mL de la solution à 20% aux deux à 6 heure; dans la plupart des cas, la dose est de 3 à 5 mL de la solution à 20%, 3 ou 4 fois par jour.

Nébulisation –tente, croupette : Dans certaines circonstances spéciales, il peut être nécessaire de vaporiser le produit dans une tente ou une croupette. Le cas échéant, cette méthode doit être individualisée pour tenir compte de l'appareillage disponible et des besoins particuliers du patient. Cette méthode d'administration exige des volumes importants de solution, souvent, jusqu'à 300 mL au cours d'une seule période de traitement. Si l'usage de le tente ou de la croupette s'impose, la dose recommandée est le volume de solution à 20% qui assurera un brouillard très épais dans la tente ou dans la croupette durant la période nécessaire. L'administration intermittente ou continue pendant périodes prolongées, durant une nuit entière peut être souhaitable.

Installation directe : en instillation directe la dose peut être de 1.5 mL de solution de 10 à 20% à toutes les heures. En thérapeutique, les infirmières habituées chez les trachéotomisés, la dose peut être de 1 à 2 mL de solution de 10 à 20%, tous les 1 à 4 heures par installation dans la trachéotomie. L'acétylcystéine peut être administrée directement dans un segment particulier de l'arbre bronchopulmonaire par insertion (sous anesthésie locale et vision direct) d'une petite sonde de plastique dans la trachée. On peut aussi servir d'un cathéther intratrachéal percutanée.

Bronchogrammes diagnostiques : Pour l'examen brochial diagnostic, administrer 2 ou 3 doses à 1 à 2 mL de la solution à 20% par nébulisation ou par instillation intratrachéale avant le procédé.

ADMINISTRATION DE L'AÉROSOL: L'acétylcystéine est ordinairement administrée sous forme de fin brouillard qui produit un effet local et le nébuliseur utilisé dost produire des quantitésoptimales d'une gamme convenable de diverses tailles de particules. Ceraitaines substances entrant dans la composition des nébulisateurs réagissent à l'acétylcystéine. Les plus réactifs sont les métaux (fer et cuivre surtout) et le caoutchouc. Il faut donc utiliser, pour les pièces venant en contact avec les solutions d'acétylcystéine, des appareils faits de verre ou de plastique.

La solution peut être aspirée directement du nébuliseur. Celui-ci peut aussi être fixé à un masque facial en plastique, à une tente faciale en plastique, à des sondes buccales en plastique, à des tentes de modèles classiques en plastique ou à une tente de tête. Les nébuliseurs peuvent aussi être fixés aux divers appareils respiratoires à pression positive intermittente (IPPB). L'appareillage de nébulisation doit être nettoyé immédiatement après l'usage car les résidus risquent de causer l'obstruction des petits orifices ou la corrosion des parties de métal.

Nébulisation prolongée: Lorsque les ¾ du volume initial de solution ont été nébulisés, on doit ajouter de l'eau stérile pour l'injection USP (un volume égal à celui de la solution restant dans le nébuliseur). On écarte ainsi la possibilité de la concentration de l'argent dans le dissolvant résiduel après une nébulisation prolongée.

Entreposage des flacons entamés: Si l'on n'utilise qu'une portion de la solution, le flacon entamé doit être conservé au réfrigérateur et utilisé dans les 96 heures afin de minimiser le risque de contamination.

Compatibilité: L'acétylcystéine peut être mélangée aux anasthégiques topiques suivants: chlorhydrate de lidocaine à 4% et la chlorhydrate d'amétocaine à 2%; on peut aussi la mêler au propyliodone, mileu de contraste en radiographie et à l'isoprénaline, agent bronchodilatateur. Elle est incompatible avec l'huile iodée (Lipiodol).

Les antibiotiques qui peuvent être mélangées à l'acétylcystéine sont la sulfate de polymixine B, la sulfate de la streptomycine, la méthicilline sodique, la novobiocine sodique et la sulfate de dihydrostreptomycine. Il est préférable d'utiliser la mixture tout de suite après sa préparation. Ne pas entreposer les mélanges.

Les antibiotiques qui sont incompatibles lorsque mélangés dans une solution comprenant l'acétylcystéine sont les suivants : la chlorhydrate de tétracycline, la chlorhydrate d'oxytétracycline, la lactobioante d'érythromycine et l'oléandomycine. Ces agents peuvent être utilisés en nébulisation mais séparément, au besoin.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION À TITRE D'ANTIDOTE D'UN CAS DE SURDOSAGE À L'ACÉTAMINOPHÈNE: acétylcystéine doit être administré immédiatement dans les 24 heures ou moins se sont écoulées depuis le moment du surdosage à l'acétaminophène, quelle que soit la quantité ingérée.

NOTE: L'intervalle critique ingestion-traitement pour protection totale contre les lésions hépatiques graves est de huit heures. L'efficacité de l'antidote diminue progressivement après cette période et 15 à 24 heures après l'ingestion d'acétaminophène, le traitement est inefficace. Cependant, il ne semble pas aggraver l'état du patient et on doit l'administrer quand même, le moment de l'ingestion pouvant avoir incorrectement noté.

On ne doit pas perdre de vue qu'après l'ingestion d'une dose fatale d'acétaminophène, le sujet peut paraître relativement bien et continuer à vaquer à ses occupations normales pendant un jour ou deux avant que l'insuffisance hépatique ne survienne.

PROCÉDÉ À SUIVRE: Chez les sujets admis dans les quatres heures qui suivent l'ingestion, procéder promptement à un lavage gastrique ou induire des vomissements par le sirop d'ipéca. Administrer une dose de 15 à 30 mL chez les enfants et de 30 à 45 mL chez les adultes et donner à boire de grandes quantités d'eau. En cas d'insuccès, répéter la dose d'émétique dans les 20 minutes qui suivent. En cas de surdosage d'un mélange de médicaments, il peut être indiqué de donner du charbon de bois activé. Étant donné que le charbon de bois activé absorbera l'acétylcystéine et diminuera son efficacité , on doit procéder à une aspiration et à un lavage gastrique avant d'administrer l' acétylcystéine.

À l'administration, on doit procéder des prélèvements de sang pour la détermination des taux sanguins d'acétaminophène. Ces données serviront à déterminer la nécessité de poursuivre le traitement par l'acétylcystéine. Procéder également aux dosages suivants : SGOT, SGPT, bilirubine, temps de prothrombine, créatinine, azote uréique sanguin, glycémie et électrolytes afin de contrôler les fonctions hépatiques et rénales ainsi que l'équilibre liquidien.

I.V Traitment avec acétylcytéine: La fiole est unidose quand Acétylcytéine est administrée par voie I.V. Jeter tout produit inutilisé. Acétylcytéine doit être administrée par voie intraveineuse et la dose d'attaque est de 150 mg/kg dans dextrose à 5% (voir Tableau 1) durant 15 minutes, suivie de 50 mg/kg dans 500 mL de dextrose à 5% durant 4 h et de 100 mg/kg dans un litre de dextrose à 5% au cours des 16heures suivantes (dose totale : 300 mg/kg pendant 20 h). Le traitement par Acétylcytéine peut être interrompu si le dosage d'acétaminophène révèle des taux sanguins non toxiques.

TABLEAU 1: GUIDE POSOLOGIQUE D'APRÈS LE POIDS CORPOREL

	1re INFUSION (dans du dextrose à 5% sur une période de 15 minutes)		2e INFUSION (dans 500 mL de dextrose à 5% sur une période de 4 heures)	3e INFUSION (dans 1 litre de dextrose à 5% sur une période de 16 heures)
Poids Corporel (kg)	**acétylcytéine (m mL)**	**5% Dextrose (mL)**	**acétylcytéine (mL)**	**acétylcytéine (mL)**
10 - 15	11,25	40	3,75	7,5
15 - 20	15,00	50	5,00	10,00
20 - 25	18,75	75	6,25	12,50
25 - 30	22,50	75	7,50	15,00
30 - 40	30,00	100	10,00	20,00
40 - 50	37,50	200	12,50	25,00
50 - 60	45,00	200	15,00	30,00
60 - 70	52,50	200	17,50	35,00
70 - 80	60,00	200	20,00	40,00
80 - 90	67,50	200	22,50	45,00
90 - 100	75,00	200	25,00	50,00
100 - 110	82,50	200	27,50	55,00

Les volumes et les taux de perfusion ci-haut suggérés pour les enfants doivent être adaptés aux conditions médicales et en tenant compte des restrictions de volumes des liquides administrés par voie parentérale, et ce dépendamment de chaque patient

DOSAGE DE L'ACÉTAMINOPHÈNE: Interprétation et Méthodologie: Une surdosage d'acétaminophène de l'ordre de 150 mg / kg ou davantage peut produire une lésion hépatique. Par ailleurs, on ne peut vraiment se fier aux déclarations du patient, quand aux nombres de comprimés ingérés, et le début des manifestations cliniques précoces spécifiques de l'intoxication à l'acétaminophène, de même que les anomalies biochimiques maximales de la fonction hépatique, ne se manifestent ordinairement que de 3 à 5 jours après l'ingestion. **En conséquence, la détermination des taux plasmatiques ou sériques d'acétaminophène, aussi tôt que possible, mais pas plus que 4 heures après un surdosage aigu, est essentielle à l'évacuation des risques d'hépatotoxicité.** L'ingestion chronique d'alcool ou un traitement concomitant par barbituriques peut induire une plus grande formation plus important du métabolite toxique pour toute dose donnée d'acétaminophène, et on doit tenir compte de ce fait lorsque le traitement est fondé sur es taux sériques d'acétaminophène.

Les taux sériques d'acétaminophène suivants qui correspondent à certains délais post-ingestion, sont associés à la toxicité hépatique :

TABLEAU 2:

TAUX SANGUINS µg/mL	HEURES APRÈS L'INGESTION
150	4
70	8
20	15
4	24

La perfusion de l'acétylcystéine doit être maintenue chez les sujets qui affichent un taux sérique d'acétaminophène de cet ordre ou plus élevé. Le traitement par acétylcystéine doit être instauré immédiatement, que les taux sériques soient connus ou non au moment de l'admission.

Le traitement peut être interrompu si les taux plasmatiques d'acétaminophène sont inférieurs à ceux indiqués au Tableau 2. On doit songer à la possibilité d'un éthylisme chronique ou d'une thérapie concomitante par barbituriques quand on envisagée d'interrompre le traitement, car, dans ces cas, les taux sanguins d'acétaminophène ne fourniraient pas un indice véritable du risque d'hépatotoxicité.

TRAITEMENT ORAL PAR ACÉTYLCYSTÉINE Administrer la dose d'attaque d'acétylcystéine de 140 mg/kg de poids corporel (Préparer acétylcytéine pour l'administration orale selon le mode décrit au Tableau 3)

Quatre heures après l'administration de la dose d'attaque, donner la première dose d'entretien de 70 mg/kg de poids corporel d'acétylcystéine. La dose d'entretien doit être répétée 16 fois à intervalles de 4 heures à moins que les taux ne soient pas toxiques. Voir plus loin.

Si le patient vomit la dose d'attaque ou une des doses d'entretien à moins d'une heure après son administration, la répéter. Si le malade vomit les doses orales d'acétycystéine, administrer l'antidote par voie duodénale.

Répéter quotidiennement les épreuves d'évaluation de la fonction hépatique si les taux d'acétaminophène se situent dans l'échelle toxique, comme cela est expliqué ci-dessous.

PRÉPARATION DE LA SOLUTION DE ACÉTYLCYSTÉINE POUR L' ADMINISTRATION ORALE :

La première solution à 20% doit être diluée dans une boisson au cola ou autres boissons gazeuses pour donner une solution à 5%. Chaque solution doit être consommée dans l'heure qui en suit la préparation. Les solutions non diluées des flacons entamés peuvent être rangées au réfrigérateur pendant 96 heures.

Pour l'administration d'acétylcystéine par sonde gastrique, on peut utiliser l'eau comme diluant. Les quantités relatives de la solution à 20% de l'acétylcystéine et de diluant à utiliser selon le poids corporel du sujet son énumérées au Tableau 3.

TABLEAU 3: GUIDE DE PRÉPARATION DE LA POSOLOGIE: DOSE DE acétylcytéine

Poids Corporel (kg)	acétylcytéine (grammes)	acétylcytéine à 20% (mL)	Dissolvent (mL)	Volume total de solution à 5%(mL)
DOSE DE CHARGE				
100 - 110	15	75	225	300
90 - 100	14	70	210	280
80 - 90	13	65	195	260
70 - 80	11	55	165	220
60 - 70	10	50	150	200
50 - 60	8	40	120	160
40 - 50	7	35	105	140
30 - 40	6	30	90	120
20 - 30	4	20	60	80
DOSE D'ENTRETIEN				
100 - 110	7,5	37	113	150
90 - 100	7	35	105	140
80 - 90	6,5	33	97	130
70 - 80	5,5	28	82	110
60 - 70	5	25	75	100
50 - 60	4	29	60	80
40 - 50	3,5	18	52	70
30 - 40	3	15	45	60
20 - 30	2	18	30	40

**Si le sujet pèse moins de 20 kg, ordinairement un enfant moins de 6 ans, la dose de acétylcystéine doit être calculée. Chaque mL de acétylcystéine 20% contient 200 mg d'acétylcystéine. La dose de charge est de 140 mg / kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 70 mg / kg. Trois mL de diluant sont ajoutés à chaque mL de 20% de acétylcystéine. Ne pas diminuer la proportion du dissolvant. Une augmentation de l'irritation gastrointestinale est souvent associée à l'augmentation des concentrations acétylcystéine.

TRAITEMENT D'APPOINT DU SURDOSAGE D'ACÉTAMINOPHÈNE:

1. Assurer l'équilibre hydrique et électrolytique en se basant sur l'évaluation clinique.
2. Traiter l'hypoglycémie au besoin.
3. Administrer de la Vitamine K si le rapport du temps de la promthrobine dépasse 1,5 ou si du plasma frais congelé s'il dépasse 3,0.
4. Éviter l'administration de diurétiques ou la diurèse forcée. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne se sont pas révélées utiles.

DOSAGE DE L'ACÉTAMINOPHÈNE – INTERPRÉTATION ET MÉTHODOLOGIE:

La toxicité hépatique peut résulter de l'ingestion aiguë de 150 mg / kg ou plus d'acétaminophène. La quantité de médicament ingéré rapportée est souvent inexacte et elle ne constitue pas un guide fiable au traitement du surdosage. EN CONSÉQUENCE, IL EST ESSENTIEL À L'ÉVALUATION DES RISQUES QUE POSSIBLE MAIS PAS À MOINS DE QUATRE HEURES ÉCOULÉES DEPUIS DE L'INGESTION D'UNE DOSE TOXIQUE AIGUË.

NE PAS ATTENDRE LES RÉSULTATS DU DOSAGE POUR INSTAURER LE TRAITEMENT À L'ACÉTYLCYSTÉINE. Quelle que soit la dose d'acétaminophène ingérée, la production de métabolite toxique est plus important en présence d'antécédents d'ingestion est basé sur les taux sanguins d'acétaminophène. Interprétation des dosages d'acétaminophène: (Se rapporteur au nomogramme, Figure 1).

1. Les taux plasmatiques d'acétaminophène au-dessus du trait continu unissant 200 kg/mL à 4 heures à 50 kg/mL à 12 heures sont associés à la possibilité de toxicité hépatique à moins qu'un antidote ne soit administré.
2. Les taux plasmatiques au-dessus de la ligne pointillée, peuvent être associés à la toxicité hépatique est fiable et le traitement par l'acétylcystéine est indiqué.
3. Si les taux plasmatiques se situent au-dessous de la pointillée, le risque de toxicité hépatique est fiable et le traitement par l' acétylcystéine peut être interrompu.

Lorsque l'arrêt du traitement est envisagé, on doit tenir compte de la possibilité d'ingestion chronique d'alcool ou de thérapeutique concomitante aux barbituriques puisque, dans ces circonstances, les taux sanguins du composé parent peuvent donner une sous-estimation du véritable risque d'hépatotoxicité.

Les méthodes de dosage de l'acétaminophène plasmatique sont énumérées plus bas. Ces méthodes permettent de dépister seulement l'acétaminophène parent et non la substance conjuguée.

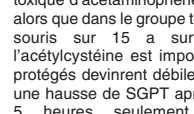
HPLC:

1. Blair. D.. and Rumack, B.H.: *Clin. Chem.* 23(4): 743-745 (April) 1977.
2. Howie, D.. Andriaensesens, P.I.. and Prescott, L.F.: *Journ. Pharm. And Pharmacol.* 29 (4) 235-237 (April) 1977. GLC
3. Prescott. L.F.. *Journ. Pharm and Pharmacol.* 23 (10) 804-808 (Oct.) 1971. Colourimetric.
4. Glynn, J.P. and Kendal, S.E.: *The Lancet.* 1:1147-1148. (17 May)1975.

PRÉSENTATION: Chaque mL de solution stérile contient 200 mg d'acétylcystéine, 0,5 mg/mL d'édétate disodique et de l'hydroxide sodium pour ajuster le pH. Sans agents de conservation, Fioles de verre lacqué avec un bouchon de caoutchouc contenant 10 mL et 30 mL, cabarets de 10.

ENTREPOSAGE: Conserver à la température de la pièce (15 - 30°C). Fiole unidose quand utilisée par voie I.V. Si le produit est déjà ouvert, ne pas utilisé par I.V. Pour l'usage oral ou par inhalation, gardez la fiole ouverte au réfrigérateur, utiliser avant 96 heures.

PHARMACOLOGIE : L'acétylcystéine est le dérivé N-acétyl de l'amino acide d'origine naturelle L-cystéine. Chimiquement, il s'agit de la N-acétylstéine. Le compose est une poudre blanche cristalline, faiblement odorante, dont le point de fusion est de 104 – 110 °C. Son poids moléculaire est de 163.2.



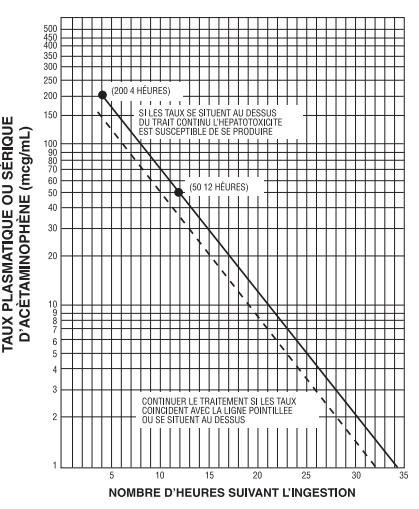
Acétylcystéine administré par voie orale à des souris CF-1 à jeun. 1 heure après un surdosage d' acétaminophène (1500 mg/kg p.o.) a produit les taux de survivance suivants à 7 jours: 0 mg/kg, 4/15; 300 mg/kg, 9/15; 600 mg/kg, 14/15; 1200 mg/kg, 15/15.

Dans une autre étude, 1200 mg/kg d' acétylcystéine ont été administrés par voie orale à des souris CF-1, une heure après un surdosage (1200 mg/kg) d'acétaminophène. La SGPT médiane chez les souris non traitées a atteint 4026 u.i./L, alors que chez les souris traitées par l'acétylcystéine, la SGPT n'a atteint que 47 u.i./L.

L'acétylcystéine a été comparée à la cystéamine (doses orales de 1200 mg/kg et 200 mg/kg respectivement) à divers moments après un surdosage d'acétaminophène (1200 mg/kg). L'acétylcystéine a été plus efficace que la cystéamine par rapport au taux de survivance et à l'efficacité en administration retardée. Lorsque l'acétylcystéine a été administré 4 ½ heures après la dose toxique d'acétaminophène, 12 souris sur 15 survécurent alors que dans le groupe traité à la cystéamine, une seule souris sur 15 a survécut. Cette protection de l'acétylcystéine est importante puisque les souris non protégés devinrent débiles à 1 ½ heures, manifestèrent une hausse de SGPT après 3 ½ heures et meurent 4 à 5 heures seulement après le surdosage d' acétaminophène. Lorsque l'acétylcystéine fut administrée au moment coïncidant avec l'attaque hépatique maximale, une faible protection fut notée. La méthionine a montré une mode d'action analogue alors que la cystéamine a paru empirer l'état général des animaux. L'acétylcystéine administrée par voie I.V. a produit le même effet protecteur que par voie orale.

TOXICOLOGIE : Un nomogramme (Figure 1) a été mis au point pour l'évaluation des probabilités que les taux plasmatiques en relation avec les intervalles qui suivent l'ingestion peuvent produire l'hépatotoxicité.

FIGURE 1
TAUX PLASMATIQUE OU SÉRIQUE D'ACÉTAMINOPHÈNE PAR RAPPORT AU TEMPS ÉCOULÉ APRÈS L'INGESTION



Date de préparation: Janvier 2009
Alveda Pharmaceutiques Inc.
Toronto, ON, M4S 3C3